

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 63179869  
PUBLICATION DATE : 23-07-88

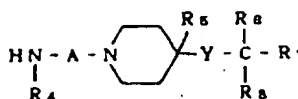
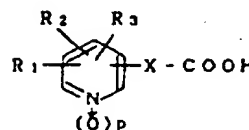
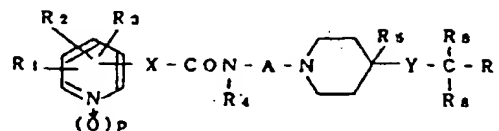
APPLICATION DATE : 20-01-87  
APPLICATION NUMBER : 62011127

APPLICANT : DAINIPPON PHARMACEUT CO LTD;

INVENTOR : ISHII KATSUMI;

INT.CL. : C07D401/12 // A61K 31/445

TITLE : PIPERIDINE DERIVATIVE



BEST AVAILABLE COPY

ABSTRACT : NEW MATERIAL: The compound of formula I [X is single bond, lower alkylene or  $(CR_9=CR_{10})_r$ ; A is alkylene which may be interrupted with one or more double bonds;  $R_1-R_4$  are H, lower alkyl or OH;  $R_1-R_3$  may be halogen,  $CF_3$ , hydroxy(lower)alkyl, etc.;  $R_5$  and  $R_6$  are H or together form a bond;  $R_6$  may be OH;  $R_7$ ,  $R_9$  and  $R_{10}$  are H, lower alkyl or phenyl;  $R_8$  is phenyl or pyridyl; Y is single bond or O ( $R_5=R_6=H$ ); p is 0 or 1; r is 1 or 2; the above phenyl may have 1-3 substituent groups such as halogen] and its salt.

EXAMPLE: N-[3-(6-methyl-3-pyridyl)acryloyl]-4-(4-diphenylmethylene-1-piperidiny) butylamine.1/4 hydrate.

COPYRIGHT: (C) JPO

⑩ 日本国特許庁(JP) ⑪ 特許出願公開  
⑫ 公開特許公報(A) 昭63-179869

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和63年(1988)7月23日  
C 07 D 401/12 2 1 1 6761-4C  
// A 61 K 31/445 A B F  
審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)

⑮ 発明の名称 ビペリジン誘導体

⑯ 特 願 昭62-11127  
⑰ 出 願 昭62(1987)1月20日

⑱ 発 明 者 宇 野 準 大阪府高槻市日吉台3番町11番15号  
⑱ 発 明 者 西 川 義 則 大阪府池田市伏尾台2丁目7番地の8  
⑱ 発 明 者 新 藤 徳 彦 奈良県奈良市桂木町11-509  
⑱ 発 明 者 中 村 秀 雄 奈良県天理市庵治町449番地の65  
⑱ 発 明 者 石 井 勝 美 滋賀県大津市湖城が丘12番1-308号  
⑲ 出 願 人 大日本製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町3丁目25番地  
⑳ 代 理 人 弁理士 小島 一晃

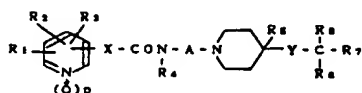
明 細 書

1. 発明の名称

ビペリジン誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式



で表されるピペリジン誘導体及びその塩類。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 産業上の利用分野

本発明は、5-リボキシゲナーゼ阻害作用、抗ヒスタミン作用、ケミカルメディエーター遊離抑制作用等に基づく抗アレルギー作用を有する、新規で有用なピペリジン誘導体に関する。

#### 従来の技術

従来、種々の化学構造を有する抗アレルギー剤が市販あるいは研究されている。しかしながら、本発明者らの知る限りにおいて、アミド部分の窒素原子が(4-置換-1-ピペリジニル)アルキル基又は(4-置換-1-ピペリジニル)アルケニル基で置換された $\omega$ -ピリツルアルカンアミド、 $\omega$ -ピリツルアルケンアミド又はピリツンカルボキサミド誘導体が抗アレルギー作用を示すとの報告は見当たらない。

#### 発明が解決しようとする課題

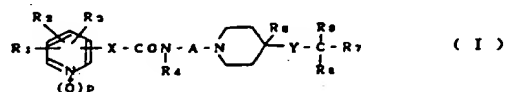
近年、大気汚染、気象構造の変化(密閉性、冷暖房など)等が原因で気管支喘息、アレルギー

性鼻炎、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎のようなアレルギー性疾患が増加してきている。これら疾患の予防及び治療に経口投与で有効な抗アレルギー剤の出現が要望されている。また、接触皮膚炎のような遅延型アレルギーの治療に用いられているステロイド類はしばしば重篤な副作用を生ずるため、遅延型アレルギーに有効な非ステロイド系薬剤の出現も要望されている。

#### 課題点を解決するための手段、作用及び発明の効果

本発明者らは、従来の抗アレルギー剤とは異なる化学構造を有し、かつ優れた効果を発揮する新規化合物を見いだすべく鋭意研究を重ねた結果、後記式(I)で表されるピペリジン誘導体が該目的に合致することを見だし、本発明を完成した。

本発明は、一般式(I)



[式中、Xは単結合、低級アルキレン基又は

-(CR<sub>8</sub>=CR<sub>9</sub>)<sub>r</sub>-(式中、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はフェニル基であり、rは1又は2である)を意味し、Aはアルキレン基又は少なくとも1個の二重結合で中断されているアルキレン基を意味し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、フェニル基、フェノキシ基又はフェニルチオ基を意味し、R<sub>4</sub>は水素原子、低級アルキル基又はヒドロキシ基を意味し、R<sub>5</sub>は水素原子を意味し、R<sub>6</sub>は水素原子又はヒドロキシ基を意味するか、あるいはR<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>が一括になって結合を形成してもよく、R<sub>7</sub>は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を意味し、R<sub>8</sub>はフェニル基又はピリツル基を意味し、

Yは単結合又は酸素原子を意味し、

pは0又は1を意味する。

但し、1) 前記定義におけるフェニル基又はフェニル部分は1〜3個のハロゲン原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基又はヒドロキシ基で置換されていてもよく、また

(1) Yが酸素原子を意味するとき、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は共に水素原子を意味する。]

で表されるピペリジン誘導体及びその塩類を提供するものである。

式(I)で表される化合物の塩類としては生理的に許容される塩類が好ましく、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、及びシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。式(I)の化合物及びその塩は水和物又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物、溶媒和物もまた本発

明の化合物に包含される。

式(I)においてXが $-(CR_8=CR_9)_r-$ (式中、 $R_8$ 、 $R_9$ 及びrは前掲に同じものを意味する)である化合物及び式(I)においてAが少なくとも1個の二重結合で中断されているアルキレン基である化合物は幾何異性を生じ、また式(I)の化合物は場合によっては1個以上の不斉炭素原子を有する。したがって、これらの化合物は数種の立体異性体の形で存在し得る。本発明の化合物には、これらの立体異性体、それらの混合物及びラセミ体が包含される。

本明細書における用語を以下に説明する。

「低級」とは特にことわらない限り、炭素原子数1~8を意味する。アルキレン基、低級アルキル基又は低級アルキル部分は直鎖状でも分枝状でもよい。「アルキレン基」としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン等が挙げられる。「少なくとも1個の二重結合で中断されているアルキレン基」とは、炭素原子

数2、3又は4-メトキシフェニル、3,4-ジメチルフェニル等が挙げられる。Xの置換位置はピリジン環の2、3又は4位のいずれでもよい。

本発明化合物は例えば以下の方法により製造することができる。

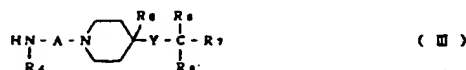
#### 方法(Ⅱ):

##### 一般式(Ⅱ)



(式中、X、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及びpは前掲に同じものを意味する。)

で表される化合物又はその反応性誘導体と、一般式(Ⅲ)



(式中、A、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 及びYは前掲に同じものを意味する。)

で表されるジアミン類とを反応させることにより、

数4~10のものを意味し、例えば2-ブチニレン、2-ペンタニレン、3-ペンタニレン、2-ヘキセニレン、2,4-ヘキサジエニレン等が挙げられる。「低級アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル等が挙げられる。「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味するが、フッ素、塩素、臭素が好ましい。「ヒドロキシ(低級)アルキル基」としては、例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル等が挙げられる。「低級アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペントキシ等が挙げられる。「低級アルカノイルオキシ基」としては、例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ等が挙げられる。「場合により置換されているフェニル基又はフェニル部分」としては、例えばフェニル、2-、3-又は4-フルオロフェニル、2-、3-又は4-クロロフェニル、2-、3-又は4-ブロモフェニル、2-、3-又は4-メチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェ

ニル、2-、3-又は4-メトキシフェニル、3,4-ジメチルフェニル等が挙げられる。Xの置換位置はピリジン環の2、3又は4位のいずれでもよい。

式(Ⅰ)で表される化合物を得ることができる。  
式(Ⅱ)の化合物の反応性誘導体としては、例えば活性エステル、酸無水物、酸ヘライド(特に酸クロリド)、低級アルキルエステルを挙げることができる。活性エステルの具体例としてはp-ニトロフェニルエステル、2,4,5-トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、シアノメチルエステル、N-ヒドロキシコヘク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドエステル、N-ヒドロキシピペリジンエステル、8-ヒドロキシキノリンエステル、2-ヒドロキシフェニルエステル、2-ヒドロキシ-4,5-ジクロロフェニルエステル、2-ヒドロキシピリジンエステル、2-ピリジルチオールエステル等が挙げられる。酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチルのようなクロル炭酸アルキ

ルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸ベンジルのようなクロル炭酸アラルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸フェニルのようなクロル炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピペリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物等が挙げられる。

式(II)の化合物を用いる場合には、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N,N'-カルボニルジイミダゾール、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリンのような縮合剤の存在下に反応させることができる。縮合剤としてジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を用いる場合には、N-ヒドロキシコヘク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド等を添加して反応

11

のジアミン類の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約-40℃ないし約200℃、好ましくは約-20℃ないし約150℃である。なお、式(II)の化合物又は式(III)の化合物の構造中に反応に関与する基が存在するときは、これらの基は常法に従って保護しておき、反応後に脱離させるのが好ましい。

原料化合物(II)は、例えばChes. Pharm. Bull., 30, 3801(1982); J. Org. Chem., 32, 177(1987); J. Org. Chem., 37, 4398(1972); Synthesis, 122(1974); J. Med. Chem., 8, 112(1965); J. Med. Chem., 13, 1124(1970)及びJ. Heterocycl. Chem., 15, 29(1978)に記載の方法あるいは後記参考文献1及び2に記載の方法に準じて製造することができる。原料化合物(III)は、例えば参考文献3に記載の方法に準じて製造することができる。

(以下空白)

させてもよい。

式(II)の化合物又はその反応性誘導体と式(III)のジアミン類との反応は、無溶媒下、又は適当な溶媒中で行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水等が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、あるいは2種以上混合して用いられる。本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリあるいはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式(II)

12

## 方法(b):

一般式(IV)



(式中、X、A、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びpは前項に同じものを意味し、Zはアルコールの反応性エステル残基を意味する。)

で表される化合物と一般式(V)



(式中、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>及びYは前項に同じものを意味する。)

で表されるピペリジン類とを反応させることができ、式(I)で表される化合物を得ることができる。

式(IV)においてZで表されるアルコールの反応性エステル残基としては、例えば酢酸、乳酸、ロウ酸のようなハロゲン原子、メチルスルホニル

オキシ、エタンスルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、m-トロペンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。

式(IV)の化合物と式(V)の化合物との反応は、無溶媒下、又は適当な溶媒中で行われ、溶媒の具体例としては、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチルエチルケトンのようなケトン類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。これらの溶媒はそれぞれ単独で、又は2種以上を混合して使用できる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、(a)法の部分で述べた塩基の具体例をそのまま挙げることができるが、式(V)の化合物の過剰量で挙ねることもできる。また、式(IV)においてZが塩素又は臭素である化合物を用いるときは、ロウ

化ナトリウム、ヨウ化カリウムのようなアルカリ金属ヨウ化物を添加すると反応は円滑に進行する。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約20℃ないし約200℃で、好ましくは約50℃ないし約150℃である。

原料化合物(IV)は、例えば式(II)の化合物又はその反応性誘導体と式： $\text{HN}-\overset{\text{R}_4}{\underset{\text{R}_4}{\text{A}}}-\text{Z}$ （式中、A、R<sub>4</sub>及びZは前掲に同じものを意味する）で表される化合物とを(a)法に従って反応させることにより製造することができる。

#### 方法(c):

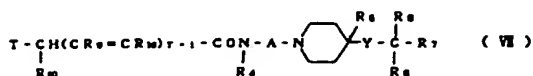
一般式(VI)



(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>7</sub>及びpは前掲に同じものを意味する。)

で表される化合物と一般式(VII)

15



【式中、A、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>n</sub>、Y及びrは前掲に同じものを意味し、Tは $\text{-P(U}_1\text{)}_3$ 、 $\text{H}_2\text{A}^{\oplus}$ 又は $\text{-P(U}_2\text{)}_3$ を意味し、ここにH<sub>2</sub>Aは塩素原子、臭素原子のようなハロゲン原子を意味し、U<sub>1</sub>はフェニル基又は低級アルキル基を意味し、U<sub>2</sub>は低級アルコキシ基を意味する。】  
で表される化合物とを塩基の存在下に反応させることにより、式(I)においてXが $\text{-(CR}_n\text{=CR}_m\text{)}_r\text{-}$ である化合物を得ることができる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、水素化ナトリウム、ブチルリチウム、フェニルリチウム、ナトリウムアミド、リチウムアミド等が挙げられる。

式(VI)の化合物と式(VII)の化合物との反応は、通常のウィティヒ(Wittig)反応条件下に行

16

うことができる。使用する溶媒としては、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジエトキシエタンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンのような炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約-30℃ないし約200℃である。

上記(a)、(b)及び(c)法により得られる生成物がその構造中にアルコキシ基又はアルコノイルオキシ基を有するときは、常法に従って脱アルキル化又は加水分解に付すことにより、対応するヒドロキシ体に変換することができる。

上記各製法により生成する化合物は、クロマトグラフィー、再結晶、再比較のような常法に従って単離、精製される。

式(I)の化合物は、原料化合物の選定、反応

17

18

処理条件等により、遊離塩基もしくは塩、又は水和物もしくは溶媒和物の形で得られる。塩は、常法、例えば炭酸アルカリのような塩基で処理することにより、遊離塩基に変えることができる。一方、遊離塩基は、常法に従って各種の酸と処理することにより、塩に導くことができる。

以下に、本発明の代表的化合物並びに市販の抗アレルギー剤であるトラニラスト及びピケトチフェンについての薬理試験の結果を示し、本発明化合物の薬理作用を説明する。

#### 試験例1 受身皮膚アナフィラキシー（PCA）抑制作用（*in vivo* 抗アレルギー作用）

本試験はPerperらの方法〔J. Pharmacol. Exp. Ther., 193, 584(1975)〕に準じて行った。

ウィスター系雄性ラット（体重130～180g）の腹部2カ所に、Levineらの方法〔Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 39, 156(1970)〕に従って作製した抗卵白アルブミンマウス抗血清の希釈液0.1 mlを皮内注射し、その48時間後に、卵白アルブミン2 mgを含む0.5 %エベンスブルー溶液1 ml

を尾静脈内に注射した。色素の注射30分後にラットを殺し、腹部皮膚を剥離した後、色素斑の面積を測定した。2カ所の色素斑の測定値の平均値を各ラットの反応値とした。試験化合物は0.5 %トラニラスト水溶液に溶解又は懸濁し、20 mg/kgの割合で色素の注射1時間前に経口投与した。

試験化合物投与群の反応値を0.5 %トラニラスト水溶液投与群（対照群）のそれと比較して求めた抑制率を表1に示す。なお、表中の値は3匹についての平均値である。

表1 PCA抑制作用

試験化合物	PCA抑制 (%)	試験化合物	PCA抑制 (%)
1*	89.5	3	85.9
2	42.2	8	56.2
トラニラスト <sup>TM</sup>	29.5	フマル酸 ケチフェン	54.7

\*） 実施例1の化合物を意味する（以下同じ）。

<sup>TM</sup>） 投与量は320 mg/kgである。

19

#### 試験例2 *in vitro* 抗アレルギー作用

##### (1) 5-リボキシゲナーゼ阻害作用

本試験はMiyamoto及びObataの方法〔“Perspectives in Prostaglandin Research,” ed. by Y. Shikawa et al., Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1983, p. 78〕に準じて行った。

ハートレイ系雄性セルモット（体重400～700g）から得た腹腔液細胞のサイトソル画分を5-リボキシゲナーゼとして用いた。また、標準反応液として50 mMリン酸カリウム緩衝液（pH 7.4）、1 mM塩化カルシウム、1 mMグルタチオン、1 mMアデノシントリリン酸、10 μMインドメタシン及び酵素から成る混液を用いた。反応液に〔1-<sup>14</sup>C〕アラキドン酸0.02 μCiを加え30℃で5分間インキュベートした後、クニナルエーテル-メタノール-0.2 Mクエン酸（30:4:1）から成る抽出液0.8 mlを添加して反応を停止させた。有機層300 μlを薄層クロマトグラフィー用プレートのシリカゲル80 F<sub>254</sub>（E. Merck社、西独）に付し、展開し

20

たのち放射活性をラジオクロマトグラム・スカンナー（Packard社、米国）により測定した。5-リボキシゲナーゼ活性は次式により算出した。

$$5\text{-リボキシゲナーゼ活性} = \frac{5\text{-HETEピークの放射活性}}{\text{全ピークの放射活性}}$$

5-HETE: 5-ヒドロキシエイコサトランエン

試験化合物添加時の5-リボキシゲナーゼ活性を無添加時の活性と比較して阻害率を求めた。その結果、実施例1の化合物は10<sup>-6</sup> Mの濃度で46.7%の阻害率を示した。一方、フマル酸ケチフェンは10<sup>-4</sup> Mの濃度においてさへ有意な阻害作用を示さなかった。

##### (2) 抗ヒスタミン作用

常法に従って、ハートレイ系雄性セルモット（体重300～500g）から回腸を摘出し、3～4 cmの標本を作製した。タイロイ溶液の入ったマグネシウム管（20 ml）に標本を懸置し、混合ガス（85% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>）を通気し、35℃に保温した。筋強力は等強的に測定した。試験化合物の添加前及び添加後30分にヒスタミン（5 × 10<sup>-6</sup> g/ml）の

単回適用による収縮反応を測定した。抑制率は試験化合物添加後のヒスタミンの収縮反応を添加前のそれと比較して算出した。その結果、実施例1の化合物は $10^{-4}$  Mの濃度で完全に抑制した。

式(I)の化合物及びその生理的に許容される塩類は、5-リボキシゲナーゼ阻害作用、抗ヒスタミン作用、ケミカルメディエーター遊離抑制作用等に基づく、優れた抗アレルギー作用を示し、かつ毒性も強いので、抗アレルギー剤として気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、アレルギー性眼炎のようなアレルギー性疾患の予防並びに治療に使用することができる。

式(I)の化合物及びその生理的に許容される塩類の投与経路としては、経口投与、非経口投与、筋肉内投与あるいは局所投与のいずれでもよいが、経口投与又は局所投与が好ましい。式(I)の化合物又はその塩の投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常 $0.005 \sim 10 \text{ mg/kg/日}$ 、好ましくは $0.01 \sim 5 \text{ mg/kg/日}$

23

ル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、流動パラフィン、白色ワセリン、フルオロカーボン、非イオン界面活性剤、プロピレングリコール、水等が挙げられる。剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、軟膏、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤、吸入剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお液体製剤にあっては、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、式(I)の化合物の生理的に許容される塩を水に溶解させて調製されるが、必要に応じて生理食塩水あるいはブドウ糖溶液に溶解させてもよく、また緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、式(I)の化合物又はその生理的に許容される塩を0.2%以上、好ましくは0.5~70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上価値ある他の成分を含有してい

である。式(I)の化合物又はその塩は通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ式(I)の化合物又はその塩と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、ブドウ糖、マンニット、デキストリン、シクロデキストリン、デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トラガント、ベントナイト、ビーガム、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステ

24

てもよい。

以下に参考例及び実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、化合物の同定は元素分析値、マス・スペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル等により行った。

#### 参考例 1

3-(6-メチル-3-ピリジル)アクリル酸の製造:

水素化リチウムアルミニウム11.4gを乾燥ジエチルエーテル500 mlに加え、これに室温で攪拌下6-メチルニコチン酸エチルエステル32.7gの乾燥ジエチルエーテル250 ml溶液を徐々に滴下する。滴下後、1.5時間加熱回流下に攪拌した後、水冷し、水60mlを注意深く加える。エーテル層を分離した後、水層にジエチルエーテルを150 mlずつ3回加え抽出する。エーテル層を合わせ無水炭酸カリウムで乾燥した後、濃縮して5-ヒドロキシメチル-2-メチルピリジン19.0gを得る。

ピリジン170 mlに無水クロム酸11.5gを攪拌下



20℃で徐々に加え、次いで上記5-ヒドロキシメチル-2-メチルピリジン10gのピリジン70ml溶液を一度に加える。徐々に温度を上げて2時間後に還流させ、そのまま1.5時間反応させる。冷却後、水250mlを加えジエチルエーテル150mlずつで5回抽出する。エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥したのち蒸餾して、8-メチル-3-ピリジンカルバレード4.2gを得る。

ピリジン25mlに上記8-メチル-3-ピリジンカルバレード4.2g、マロン酸7.2g及びピペリジン0.5mlを加え、100℃で3時間攪拌する。反応液を蒸餾した後、水5mlを加え、析出物を濾取して目的物4.6gを得る。融点 221~222℃

本化合物の立体配置がE型であることをNMRスペクトルにより確認している。

#### 参考例2

3-(5-クロロ-3-ピリジル)アクリル酸の製造:

米国特許第3,637,714号明細書に記載の方法に従って合成した5-クロロニコチン酸エチルエス

27

に水20mlを加える。析出物を濾取し、冷水で洗浄して目的物2.0gを得る。

#### 参考例3

4-(4-ジフェニルメチレン-1-ピペリジニル)フタルアミンの製造:

4-ジフェニルメチレンピペリジン8.5g、N-(4-ブロモフタル)フタルイミド18g、ヨウ化ナトリウム8g及び炭酸カリウム9gをメチルエチルケトン200mlに加えて、攪拌しながら4時間加熱還流する。反応液を濃縮し、残渣に水150mlを加える。水層をクロロホルム100mlずつで3回抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥したのち蒸餾し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。クロロホルムで溶出・精製して、N-[4-(4-ジフェニルメチレン-1-ピペリジニル)フタル]フタルイミド13.7gを得る。

該フタルイミド13.7gとヒドラジン1水和物2.5gをエタノール34mlに加えて、攪拌しながら2時間加熱還流する。冷後、反応液に少量の水を加え、減圧で溶媒を留去する。残渣にクロロホルム

200mlを加え、不溶物を濾去し、クロロホルム50mlずつで2回洗浄する。濾液と洗液を合わせ、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち蒸餾して目的物12gを得る。

マス・スペクトル  $m/z$ : 320 ( $M^+$ )

対応する原料化合物を用い、参考例3と同様に反応・処理して次の化合物を得る。

・4-(4-ジフェニルメチレン-1-ピペリジニル)フタルアミン

・4-(4-ジフェニルヒドロキシメチル-1-ピペリジニル)フタルアミン

#### 実施例1

N-[3-(8-メチル-3-ピリジル)アクリロイル]-4-(4-ジフェニルメチレン-1-ピペリジニル)フタルアミン・1/4水和物の製造:

3-(6-メチル-3-ピリジル)アクリル酸0.81g、4-(4-ジフェニルメチレン-1-ピペリジニル)フタルアミン1.2g及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩0.83gを塩化メチレン20mlに加えて、

28

特開昭63-179869(9)

室温で一晩攪拌する。反応液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮する。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(30:1)で溶出・精製して油状物を得る。これはやがて結晶化するのでアセトニトリルから再結晶して目的物0.77gを得る。

融点 128~131.5℃

#### 実施例 2

N-[3-(3-ピリジル)アクリロイル]-4-(4-ツフェニルメチルオキシ-1-ピベリクニル)フタルアミン・2シユウ酸塩・9/4水和物の製造:

3-(3-ピリジル)アクリル酸0.75g、N-ヒドロキシコヘクセンイミド0.58g及びビスシクロヘキシルカルボジイミド1.03gを乾燥ジオキサン12mlに加え、室温で一晩攪拌する。不溶物を濾去後、母液を濃縮する。残液に乾燥テトラヒドロフラン20mlを加え、室温で攪拌しながら4-(4-ツフェニルメチルオキシ-1-ピベリクニル)フタルアミン1.7gを徐々に加えた後、同温度で5時間

攪拌する。反応液に10%炭酸ナトリウム水溶液30mlを加え、酢酸エチル50mlずつで2回抽出する。酢酸エチル層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(40:1)で溶出・精製して油状物を得る。これをシユウ酸0.98gのエタノール10ml溶液に溶解し、析出結晶を濾取して目的物2.0gを得る。

融点 100~103℃(エタノールから再結晶)

#### 実施例 3

N-[3-(3-ピリジル)アクリロイル]-4-(4-ツフェニルメチレン-1-ピベリクニル)フタルアミンの製造:

対応する原料化合物を用い、実施例1と同様に反応・処理して目的物を得る。

融点 155~157℃(アセトニトリルから再結晶)

#### 実施例 4

N-[3-(3-ピリジル)-2-メチルアクリロイル]-4-(4-ツフェニルメチレン-1-ピベリクニル)フタルアミンの製造:

31

対応する原料化合物を用い、実施例1と同様に反応・処理して目的物を得る。

融点 100~101℃(アセトニトリルから再結晶)

#### 実施例 5

N-[3-(5-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-8-メチル-3-ピリジル)アクリロイル]-4-(4-ツフェニルメチレン-1-ピベリクニル)フタルアミン・1/4水和物の製造:

対応する原料化合物を用い、実施例1と同様に反応・処理して目的物を得る。融点 185~187℃(アセトニトリルから再結晶)

#### 実施例 6~11

対応する原料化合物を用い、実施例1と同様に反応・処理して表2に示す化合物を得る。

なお、表2において記載の簡略化のために以下の略号を使用する。

Me : メチル基

Ph : フェニル基

A : エタノール

AN : アセトニトリル

32

E : ツエチルエーテル

表 2



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Q	融点(℃) (再結晶後)
6	H	H	H	1/4H <sub>2</sub> O	142~151 (AN)
7	"	"	OH	3/2炭石酸塩・ 2H <sub>2</sub> O	109~113 (A-E)
8	6-Me	"	H	3/4H <sub>2</sub> O	108~110 (AN)
9	"	"	OH	3/2炭石酸塩・ 5/2H <sub>2</sub> O	120~125 (A-E)
10	6-Me	2-Me	H		
11	5-Cl	H	"	-	110~113 (AN)

特許出願人 大日本製薬株式会社

代理人 小島 一 晃

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
  - ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
  - ☐ FADED TEXT OR DRAWING
  - ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
  - ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
  - ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
  - ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- 
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
  - ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
  - ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**